



Ser. No. 913, 500

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
Office.

年月日 Application: 1978年2月2日

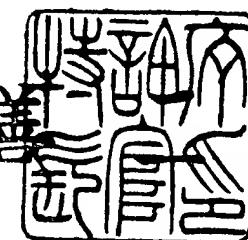
番号 Application Number: 昭和53年特許願第10772号

請求人 (s): 人 山之内製薬株式会社

1978年2月2日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

熊 谷 善



出証昭 53-13666

正



(4.000円)

特許願

昭和53年2月2日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1. 発明の名称 シンキョウキンカゴウブツ

2. 発明者

住所 神奈川県横浜市港北区錦ヶ丘8番1号

氏名 岩波 ヤスル 勝

(ほか5名)

3. 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

名称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 小島 政夫

4. 代理人

53.2.3

住所 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部

氏名 (0067) 佐々木 兼一

TEL 960-5111

53 010772

方式査
審方

山下

5. 添付書類の目録

- | | | |
|------------|---|---|
| (1) 明細書 | / | 通 |
| (2) 委任状 | / | 通 |
| (3) 願書(副本) | / | 通 |

6. 前記以外の発明者

住 所	埼玉県上尾市浅間台3丁目24番13号
氏 名	長野 慶昭
住 所	埼玉県新座市栗原5丁目12番3号
氏 名	長野 嘉信
住 所	東京都足立区保木間840番地
氏 名	藤本 正治
住 所	埼玉県浦和市大谷口3180番地3
氏 名	前田 哲哉
住 所	千葉県市川市国府台5丁目20番10号
氏 名	山崎 敦城

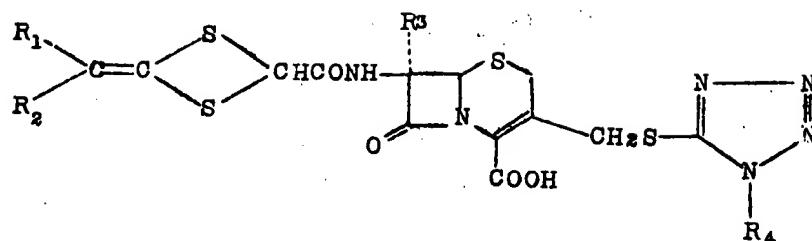
明細書

1. 発明の名称

新規抗菌化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中 R_1 はカルボキシル基又はシアノ基、
 R_2 は水素原子、シアノ基、スルファモイ
ル基、低級アルキル基、低級アルコキシ
基、アロイル基、置換されていてもよい
アリール基、置換されていてもよい單環
複素環基、 $R-CO-$ 又は $R-SO_2-$ —
(式中 R は水酸基を有していてもよく、
またヘテロ原子で中断されていてもよい
低級アルキル基、 n は 0, 1 又は 2 を表わ
す。) で示される基、 R_3 は水素原子又は

メトキシ基、R₄は水酸基を有していても
よく、またヘテロ原子で中断されていて
もよい低級アルキル基を表わす。】
で示されるセフアロスボリン誘導体及びそ
の塩。

- (2) $\gamma\beta - [4 - (1 - \text{カルボキシエチリデン})$
 $- 1,3 - \text{ジチエタン}-2 - \text{イル}]$ カルボキ
サミドー $\gamma\alpha - \text{メトキシ}-3 - (1 - \text{メチ}$
ルテトラゾール-5-イル) チオメチル-
 $\Delta^3 - \text{セフエム}-4 - \text{カルボン酸}$ である特許
請求の範囲第(1)項記載のセフアロスボリン
誘導体。
- (3) $\gamma\beta - [4 - ((\text{カルボキシ})(\text{メトキシ})$
メチレン] - 1,3 - $\text{ジチエタン}-2 - \text{イル}$
カルボキサミドー $\gamma\alpha - \text{メトキシ}-3 -$
 $(1 - \text{メチルテトラゾール}-5 - \text{イル})$ チ
オメチル- $\Delta^3 - \text{セフエム}-4 - \text{カルボン酸}$
である特許請求の範囲第(1)項記載のセフア
ロスボリン誘導体。
- (4) $\gamma\beta - [4 - ((\text{カルボキシ})(\text{エチルチ$

オ) メチレン] - 1, 3-ジチエタン-2-
イル | カルボキサミド-7 α -メトキシ-
3- (1-メチルテトラゾール-5-イル)
チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン
酸である特許請求の範囲第(1)項記載のセ
フアロスボリン誘導体。

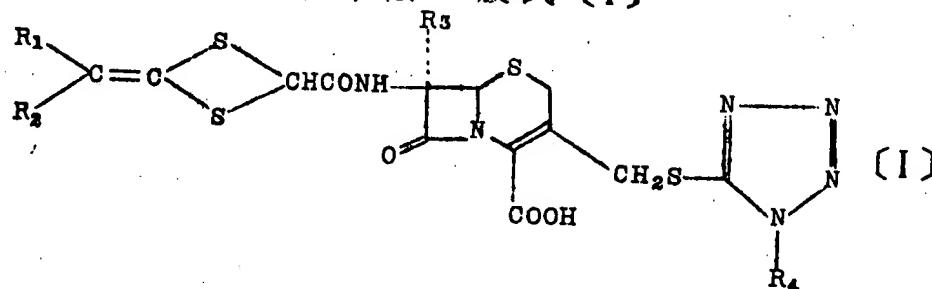
(5) γ β - [4 - (カルボキシメチレン) -
1, 3-ジチエタン-2-イル] カルボキサ
ミド-7 α -メトキシ-3- (1-メチル
テトラゾール-5-イル) チオメチル- Δ^3
-セフエム-4-カルボン酸である特許請
求の範囲第(1)項記載のセフアロスボリン誘
導体。

(6) γ β - [4 - (カルボキシ) (メチルス
ルホニル) メチレン] - 1, 3-ジチエタン
- 2-イル | カルボキサミド-7 α -メト
キシ-3- (1-メチルテトラゾール-5
-イル) チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-
カルボン酸である特許請求の範囲第(1)項記
載のセフアロスボリン誘導体。

(7) γ -[β -[(カルボキシ)(メチルチオ)メチレン]-1,3-ジエタン-2-イル]カルボキサミド- α -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸である特許請求の範囲第(1)項記載のセフアロスボリン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規抗菌化合物に関するものであり、さらに詳しくは一般式(I)



[式中 R₁はカルボキシル基又はシアノ基、R₂は水素原子、シアノ基、スルファモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アロイル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい单環複素環基、RCOO-又はR-S(O)_n-（式中Rは水酸基を有し

ていてもよく、またヘテロ原子で中断され
ていてもよい低級アルキル基、 α はO、又
はSを表わす。)で示される基、 R_3 は水素
原子又はメトキシ基、 R_4 は水酸基を有して
いてもよく、またヘテロ原子で中断され
ていてもよい低級アルキル基を表わす。)
で示される新規なセフアロスボリン誘導体及
びその塩に関する。

一般式(I)における低級アルキル基とは、
メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチ
ル基、ヘキシル基等の炭素数1～6個の直鎖
又は分枝状のものを意味し、低級アルコキシ
基とは、メトキシ基、エトキシ基、イソプロ
ポキシ基、ブトキシ基等の炭素数1～6個の
直鎖又は分枝状のものを意味する。また单環
複素環基とは、ピロリル基、ピロリジニル基、
イミダゾリル基、チエニル基、チアジアゾリ
ル基、ピリジル基、ピペリジノ基等のイオウ
原子及び/又は窒素原子を含む5又は6員
環基を意味する。またアロイル基としては、

例えばベンゾイル基等が挙げられ、アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。前記単環複素環基及びアリール基は、水酸基、低級アルキル基等で置換されていてもよい。

本発明によつて提供される化合物〔I〕はセフアロスボリン核の7位の側鎖に1,3-ジチエタン環を有する点で、化学構造的に全く新しいセフアロスボリン誘導体であり、かつすぐれた抗菌活性を示すので抗歯剤として有望である。化合物〔I〕の抗菌活性（最少有効阻止濃度）を市販のセフアゾリン（○四二）と対比して表示すると次の通りである。

表 I

菌 名	最小有効阻止濃度 (r / ml)					
	実施例1	実施例2	実施例5	実施例7	実施例8	C E Z
エシエリシア コリ N I H J (<i>Escherichia coli</i>)	0.09	0.09	0.19	0.19	0.19	1.56
クレブシエラ ニウモニア ATCC 10031 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	0.09	0.09		0.19	0.19	3.13
セラティア マルセスセンス (<i>Serratia marcescens</i>)	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78	>100
プロテウス モルガニ コーノ (<i>Proteus morganii Kono</i>)	1.56	0.78	0.78	1.56	3.13	>100
プロテウス ブルガリス O X K U S (<i>Proteus vulgaris</i>)	0.78	0.39	0.39	1.56	1.56	3.13

本発明化合物〔I〕は、広範囲の病原菌に対して抗菌活性を示し、上表Ⅰから明らかのように、殊にグラム陰性菌に属する幾つかの重要な病原菌に対してすぐれた効力が認められる。したがつて、本発明化合物〔I〕は医薬品、特に抗菌剤、飼料の添加剤、保存剤などとして有用である。

本発明化合物〔I〕は、そのままあるいはその塩として需要に供される。塩としては薬学的に許容される非毒性の塩基との塩であつて好適なものとしては、例えはナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；アンモニウム塩又はジシクロヘキシルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、オルニチン塩、リジン塩などの有機塩基との塩が挙げられる。

本発明化合物〔I〕又はその塩は、抗菌剤として経口的あるいは非経口的に投与される。投与量は、症状、体重などに応じて異なるが、

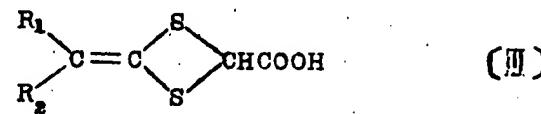
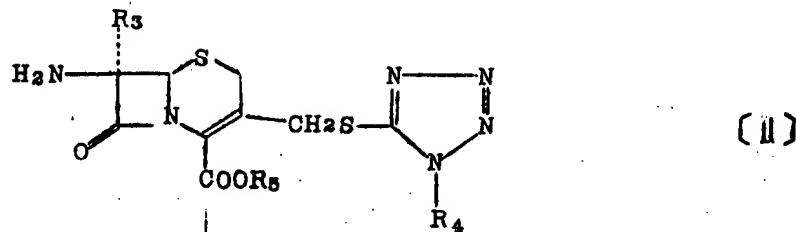
成人で通常1日約250～3000mgで、3～4回に分けて行なわれる。

投与に適した剤形は、注射剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤などであるが、これらの剤形の調製は、製剤学上用いられる賦形剤、保存剤、安定剤などを添加し、通常の方法によつて行なう。

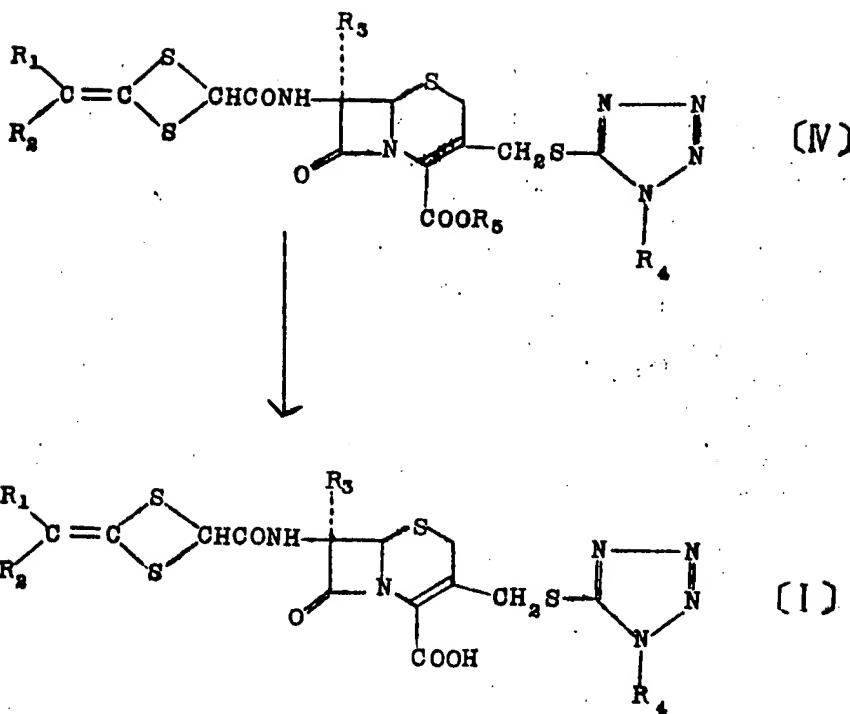
本発明によれば、前記化合物(I)は、次の方法により、製造することができる。

第1方法

この方法は次の反応式で示される。



又はそのカルボキシル基における反応性誘導体



(式中 R_5 は水素原子又はカルボキシル基の保護基を意味する。また、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は前記の意味を有する。)

この方法は 7-アミノセフアロスボリン誘導体 (II) 又はその塩に 4-(置換-メチレン)-1,3-ジエタン-2-カルボン酸 (III) 又はそのカルボン酸の反応性誘導体を反応させて化合物 (N) を作り、該化合物の R_1 が保護基を有するカルボキシル基であるとき及び / 又

は R_3 がカルボキシル基の保護基、例えばトリチル基、tert-ブチル基、ベンズヒドリル基等であるときは、次いでこれを除去することによつて行なわれる。

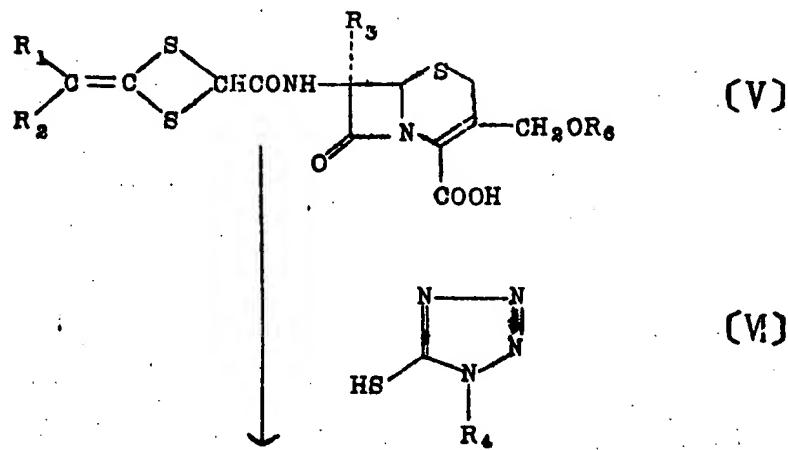
上記化合物 (II) と (III) との反応では、化合物 (IV) はそのカルボン酸の反応性誘導体に導いたのち反応に供することができる。反応性誘導体の好適なものとしては、酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド、酸無水物、酸アジド等である。化合物 (IV) を遊離の状態で作用させるとときは、縮合剤を使用するとよい。縮合剤としては N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N,N' -ジエチルカルボジイミド等が適當である。

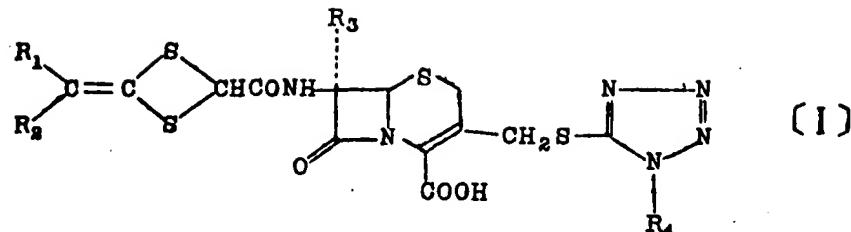
また、化合物 (IV) の R_1 がカルボキシル基であるときは、これらの活性基と化合物 (II) との副反応を回避するため、これらの活性基を予め tert-ブチル基、ベンズヒドリル基等の保護基で保護しておくとよい。化合物 (II) と化合物 (III) 又はその反応性誘導体との反応は加

温乃至冷却下に行なわれるが、R₃がメトキシ基である化合物〔II〕を原料とする場合には、このメトキシ基が反応中にエピメリゼーションを受けることを回避するため、低温、殊に-20℃以下で行なうのが好ましい。こうして生成した7位に4-(置換-メチレン)-1,3-ジエタン-2-カルボキサミド基を有するセファロスポリン化合物〔N〕は次いで保護基を除去することにより目的化合物〔I〕に導くことができる。

第2方法

本発明化合物〔I〕は下式の反応によつても製造される。





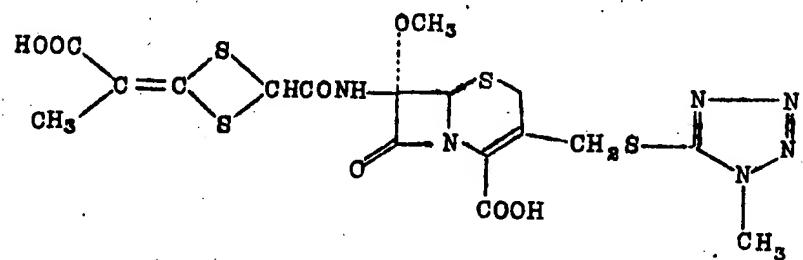
(式中 R_6 はアセチル基又はカルバモイル基を示す。また R_1 , R_2 , R_3 及び R_4 は前記の意味を有する。)

この方法は β -[4-(置換-メチレン)-1,3-ジエタン-2-イル]カルボキサミド-セフアロスボリン誘導体 [V] 又はその塩類 [H -テトラゾール-5-チオール誘導体 [VI] 又はそのメルカブト基の水素におけるアルカリ金属置換体と反応させることにより行なわれる。反応は室温乃至加温下で、通常溶媒中で行なわれる。溶媒は、この反応に関与しないもの、例えばアセトン、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水又はリン酸緩衝液などであるが、これらは必要により混合して使用される。反応は中性附近で行なうといい。出発物質として、 H -テトラゾール-5-チオール誘導体 [VI] を遊

離の状態で用いる場合は水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、トリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン等の塩基の存在下で行なうのが好適である。反応終了後に生成物を単離するには、反応液を酸性となすことにより沈殿する生成物を採取するか、溶媒抽出による方法が用いられる。

以下本発明化合物(I)の製造について実施例により具体的に説明する。

実施例 /



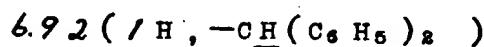
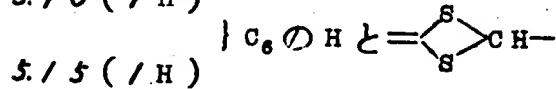
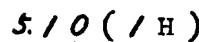
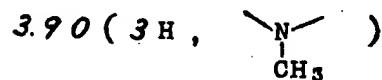
(a) 4 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) エチリデン] - 1 , 3 - ジエタン - 2 - カルボン酸 0.340 g 及びピリジン 0.206 g を塩化メチレン 1.5 ml に溶かす。氷水浴にて冷却下かきませながら

五塩化リン 0.284g を加える。10℃以下で1時間反応させ、次いで反応液を-50℃に冷却し、 $\gamma\beta$ -アミノ- $\gamma\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.690g を塩化メチレン 10ml に溶かした溶液を滴下する。次いでピリシン 1.6ml を滴下して1時間-30~-40℃で反応させる。
反応終了後5規定塩酸 10ml を0℃以下で滴下して塩化メチレンで抽出する。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水塩化カルシウムで乾燥し、塩化メチレンを留去して残留物 1.1g を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として酢酸エチル-ヨーヘキサン混液(容量比1:1)を用いてカラメル状の $\gamma\beta$ -[4-(1-(tert-ブロトキシカルボニル)エチリデン)-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド- $\gamma\alpha$ -メト

キシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-△³-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル
0.490g (收率47%)を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

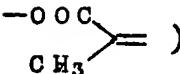
δ (ppm): 1.44(9H, tert-ブチル)



(b)(a)で得られた生成物0.44gをアニソール2.5mlに溶かし、氷水で5℃以下に冷却しながらトリフルオロ酢酸7.5mlを滴下する。5~10℃で1時間反応させ、次いでアニソール及び過剰のトリフルオロ酢酸を減圧留去し、残留物にエーテル

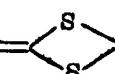
を加えて粉末化させる。沪取後エーテルで充分に洗浄して、淡黄色粉末状の β -[4-(1-カルボキシエチリデン)-1,3-ジエタン-2-イル]カルボキサミド- β -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸 $0.271g$ (收率 86.7%) を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

δ (ppm) ; 1.56(3H, )

3.41(3H, ---OCH₃)

3.93(3H, )

5.13(2H, C₆のHと )

9.57(1H, -CONH-)

赤外スペクトル (KBr) (cm^{-1})

1870 (ラクタム)

原料の製造

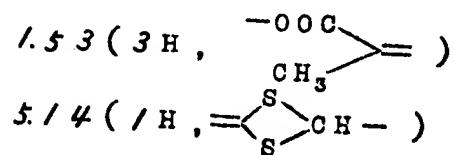
予め蒸留して酸素を抜いたジメトキシエタン 40 ml とテトラヒドロフラン 10 ml と

を 100 ml の 3 頭フラスコにとり窒素気流
中ドライアイスアセトン浴で -70 ℃ 以下
に冷却して N-イソプロピルシクロヘキシ
ルアミン 1 ml 及び 15% n-ブチルリチウム
(n-ヘキサン溶液) 3.43 ml を加える。
次いでプロピオン酸 tert-ブチル 0.65 g
を加え、かきませながら -70 ℃ 以下で約
30 分間反応させる。反応液に二硫化炭素
0.332 ml を -75 ~ -73 ℃ で約 30
分を要して滴下する。10 分間 -70 ℃ 以
下で反応させて、更に 15% n-ブチルリ
チウム (n-ヘキサン溶液) 3.4 ml を -70 ℃
以下で約 30 分を要して滴下する。15 分
間 -70 ℃ 以下で反応させた後、予め 50%
水素化ナトリウム (油性) 0.24 g と ジヨ
ード酢酸 1.56 g をジメトキシエタン中で
氷冷下反応させて得たジヨード酢酸ナトリ
ウムを加え、室温に戻して一夜かきませる。
反応液の溶媒を減圧留去し、残留物に冷エ
ーテルを加え / 規定塩酸で酸性にして抽出

する。エーテル抽出液を冷飽和塩化ナトリウム水溶液で充分洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを留去して褐色油状物 1.42g を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてクロロホルム-メタノール-ギ酸混液（容量比 95:5:2）を用いて油状の 4-(1-tert-ブトキカルボニルエチリデン)-1,3-ジエタン-2-カルボン酸 0.5g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 1.42(9H, tert-ブチル)



赤外スペクトル (cm^{-1})

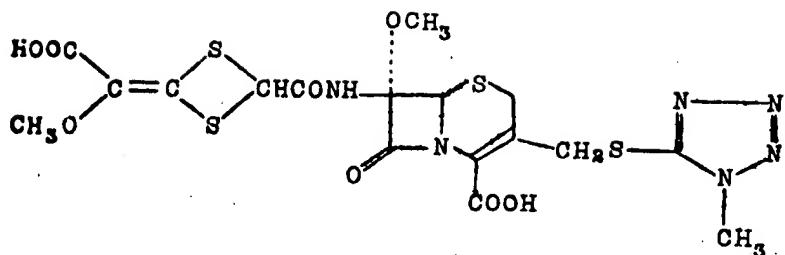
2970(tert-ブチル)

2520~2650(-COOH)

1640~1740(-COO-tert-ブチル, -COOH)

1360, 1250, 840(tert-ブチル)

実施例 2



(a) $\gamma\beta$ -アミノ- $\gamma\alpha$ -メトキシ- β -[
 (1-メチルテトラゾール-5-イル)
 チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボ
 ン酸ベンズヒドリルエステル 0.7 g と
 -[(tert-ブトキシカルボニル)
 (メトキシ)メチレン]-1,3-ジチエ
 タン-2-カルボン酸 0.35 g をテトラ
 ヒドロフラン 5 ml に溶かし、氷冷下ジシ
 クロヘキシルカルボジイミド 0.3 g を加
 え、室温で 2 時間かきませ、不溶物を沪
 去し、沪液を減圧濃縮する。残留物をカ
 ラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼ
 ン-酢酸エチル混液(容量比 85:15)
 を溶離液として用いて $\gamma\beta$ -[
 (tert-ブトキシカルボニル)(メト

キシ)メチレン]-1,3-ジエタン-
 -2-イル|カルボキサミド- α -メ
 トキシ-3-(1-メチルテトラゾール
 -5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフエム
 -4-カルボン酸ベンズヒドリルエステ
 ル 0.36 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

δ (ppm) : 1.50(9H, tert-ブチル)

3.59(3H)
 } C_7 の $\cdots\cdots OCH_3$ と $\begin{array}{c} -OOC \\ \diagdown \\ CH_3O \end{array}$
 3.64(3H)

3.82(3H, $\begin{array}{c} N \\ | \\ CH_3 \end{array}$)

4.38(2H, C_3 の $-CH_2S-$)

4.77(1H, $=\begin{array}{c} S \\ \diagup \\ CH \\ \diagdown \\ S \end{array}-$)

5.07(1H, C_6 の H)

6.92(1H, $-CH(C_6H_5)_2$)

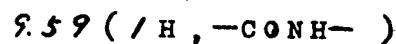
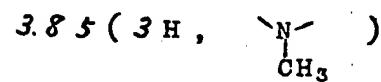
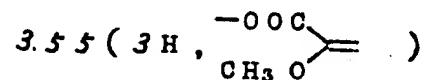
7.2~7.5(10H, $-CH(C_6H_5)_2$)

(b)(a)で得られた生成物 0.23 g をアニソ
 ル 1.7 ml IC 溶かし、-5~-10°C IC 冷
 却しながら、トリフルオロ酢酸 5.1 ml を

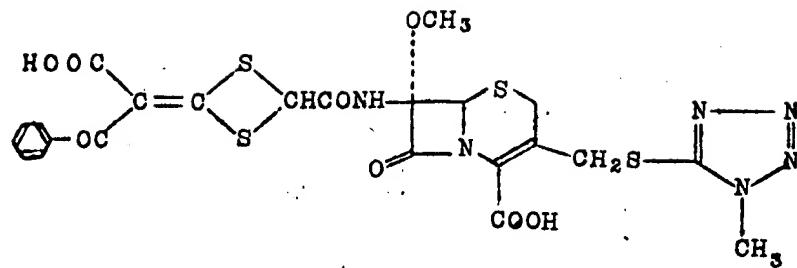
徐々に加え、0～8℃で30分間かきませる。反応液を減圧濃縮し、残留物にエーテルを加え、得られる微帶褐色の粉末を汎取する。エーテルで充分洗浄した後減圧乾燥して $\gamma\beta$ -[〔カルボキシ〕(メトキシ)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド- $\gamma\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸0.12gを得る。

核磁気共鳴スペクトル(D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 3.42(3H, C_7 の----- OCH_3)



実施例 3

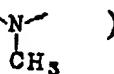


(a) $\gamma\beta$ -アミノ- $\gamma\alpha$ -メトキシ-3-
 (1-メチルテトラゾール-5-イル)
 チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボ
 ン酸ベンズヒドリルエステル 0.8 g と
 -((ベンゾイル)(tert-ブトキシ
 カルボニル)メチレン)-1,3-ジチエ
 タン-2-カルボン酸 0.8 g を実施例 2
 -(a) と同様に処理して $\gamma\beta$ -((
 ((ベンゾイル)(tert-ブトキシカル
 ボニル)メチレン)-1,3-ジチエタン
 -2-イル)カルボキサミド- $\gamma\alpha$ -メ
 トキシ-3-(1-メチルテトラゾール
 -5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフエム
 -4-カルボン酸ベンズヒドリルエсте
 ル 0.35 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3)

δ (ppm) : 1.24(9H, tert-ブチル)

3.60(3H, ---OCH₃)

3.82(3H, )

4.39(2H, C₃の -OCH₂S -)

5.00(1H)

5.09(1H) } C₆の H と =S\ CH-
=S/

6.92(1H, -CH(C₆H₅)₂)

7.2~7.6(1.5H, 芳香環の H)

7.77(1H, -CONH-)

(b)(a)で得られた生成物 0.23g を実施例 2

- (b) と同様に処理して 7.8 - 14 -

((ベンゾイル)(カルボキシ)メチレン) - 1,3 - ジエタン - 2 - イル} カルボキサミド - α - メトキシ - 3 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イル)チオメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸 0.13g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 3.46(3H, ----OCH₃)

3.95(3H, $\begin{array}{c} \text{N}' \\ \backslash \\ \text{C H}_3 \end{array}$)

4.32(2H, C₂の -CH₂-)

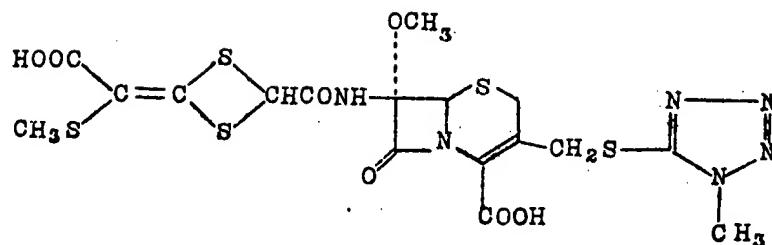
5.19(1H, C₆の H)

5.41(1H, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{S} \end{array}$ CH-)

7.48(5H, C₆H₅-OC-)

9.72(1H, -CONH-)

実施例 4



(a) 4 - [(tert - プトキシカルボニル)

(メチルチオ) メチレン] - 1, 3 - ジチ
エタン - 2 - カルボン酸 0.3 g, ジシク
ロヘキシリカルボジイミド 0.2 g 及び
 $\gamma\beta$ - アミノ - $\gamma\alpha$ - メトキシ - 3 -
(1 - メチルテトラゾール - 5 - イル)
チオメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボ

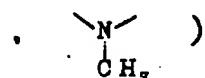
ン酸ベンズヒドリルエステル 0.5 g を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶かし室温で 1 時間かきませる。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてベンゼン-酢酸エチル混液（容積比 9 : 1）を用いて β -[β -[β -[(tert-ブトキシカルボニル) (メチルチオ) メチレン]-1,3-ジエタン-2-イル]カルボキサミド- α -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.3 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

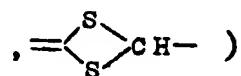
δ (ppm) ; 1.52(9H, tert-ブチル)

2.22(3H, CH_3S-)

3.78(5H, $---OCH_3$ と C_3O- $-CH_2-$)

3.82(3H, 

4.24(2H, C_3O- $-CH_2S-$)

4.72(1H, 

5.08 (1H , $\text{C}_6\text{の H}$)

6.92 (1H , $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)

7.35 (10H , $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)

7.80 (1H , $-\text{CONH}-$)

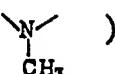
(b) (a) で得られた生成物 0.3 g をアニソール 1.5 ml に溶かし、 -5°C でかきまぜながらトリフルオロ酢酸 5 ml を $-5 \sim -3^\circ\text{C}$ で滴下し、次いで $0 \sim 3^\circ\text{C}$ で 1 時間かきまぜる。減圧下に蒸発乾固し、残留物にエーテルを加えて済取し、エーテルで充分洗浄する。五塩化リン上一夜減圧乾燥して $\text{2,4-[(カルボキシ)(メチルチオ)メチレン]-1,3-ジエタノ-2-イルカルボキサミド-2}\alpha\text{-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)テオメチル-}\Delta^3\text{-セフエム-4-カルボン酸}$ 0.17 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ($\text{D}_6\text{-DMSO}$)

δ (ppm) : 1.16 (3H, $\text{CH}_3\text{S-}$)

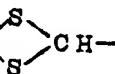
3.43 (3H, $\cdots\cdots\text{OCH}_3$)

3.62 (2H, C₂の -CH₂-)

3.94 (3H, )

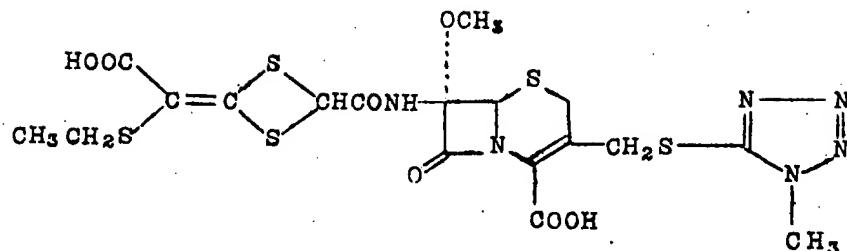
4.30 (C₃の -CH₂S-)

5.09 (1H, C₆の H)

5.16 (1H, =)

9.65 (1H, -CONH-)

実施例 5



(a) 4 - [(tert - プトキシカルボニル)

(エチルチオ)メチレン] - 1, 3 - ジチ
エタン - 2 - カルボン酸 0.15g、ジシ
クロヘキシリカルボジイミド 0.1g 及び
 $\gamma\beta$ - アミノ - $\gamma\alpha$ - メトキシ - 3 -
(1 - メチルテトラゾール - 5 - イル)
チオメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボ
ン酸ベンズヒドリルエステル 0.26g を

実施例 4-(a) と同様に処理して $\gamma\beta$ -
{ 4-(tert-ブトキシカルボニル)
(エチルチオ)メチレン }-1,3-ジチ
エタン-2-イルカルボキサミド-
 $\gamma\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテト
ラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -
セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリ
ルエステル 0.14g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

δ (ppm) : 1.22 (3H, CH_3CH_2S-)

1.52 (9H, tert-ブチル)

2.68 (2H, CH_3CH_2S-)

3.58 (5H, $C_2O - CH_2 -$ と $---OCH_3$)

3.82 (3H, $---OCH_3$)

4.38 (2H, $C_3O - CH_2 -$)

4.70 (1H, $=SCH-$)

5.08 (1H, $C_6O H$)

6.92 (1H, $-CH(C_6H_5)_2$)

7.32 (10H, $-CH(C_6H_5)_2$)

7.79 (1H, $-CONH-$)

(b)(a)で得られた生成物 0.14g、アニソール 1.5 ml 及びトリフルオロ酢酸 5 ml を実施例 4-(b)と同様に処理して $\gamma\beta$ -{4-[γ -(カルボキシ)(エチルチオ)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イル}カルボキサミド- γ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸 0.07gを得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 1.14(3H, $\text{CH}_3 \text{CH}_2 \text{S}-$)

2.62(2H, $\text{CH}_3 \text{CH}_2 \text{S}-$)

3.43(3H, $\cdots \text{OCH}_3$)

3.61(2H, $\text{C}_2\text{O} - \text{CH}_2 -$)

3.94(3H, 

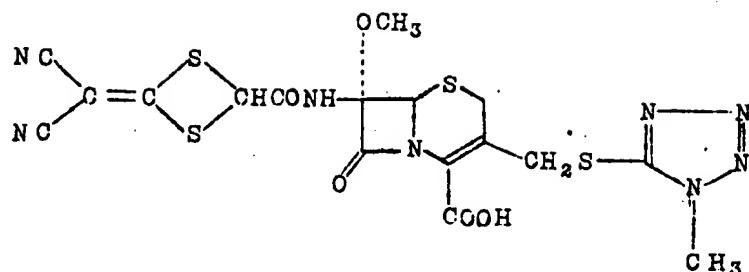
4.28(2H, $\text{C}_3\text{O} - \text{CH}_2 \text{S}-$)

5.08(1H, $\text{C}_6\text{O} \text{H}$)

5.14(1H, 

9.64(1H, $-\text{CONH}-$)

実施例 6



(a) 7 β -アミノ-7 α -メトキシ-3-

(1-メチルテトラゾール-5-イル)

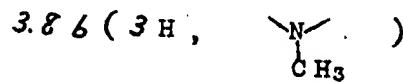
チオメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.43 g を
塩化メチレン 1.2 ml に溶かし、-40 °C
に冷却してピリジン 0.65 ml を加える。

次いで 4-(ジシアノメチレン)-1,3-
ジチエタン-2-カルボン酸 0.2 g を
塩化メチレン 8 ml に溶かし、五塩化リン
0.21 g を加えて室温で 25 分間かきま
ぜて調製した溶液を -40 ~ -25 °C で
滴下し、-30 ~ -20 °C で 1 時間かきま
ぜる。反応後、クロロホルム 60 ml を
加え、1% 塩酸、水、次いで飽和塩
化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層

を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてクロロホルム-イソプロパノール混液（容量比40：1）を用いて $\gamma\beta$ -[4-(ジシアノメチレン)-1,3-ジエタン-2-イル]カルボキサミド- $\gamma\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル0.37gを得る。

核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3)

δ (ppm) ; 3.54(5H, C_2 の $-\text{CH}_2-$ と $\cdots\cdots\text{OCH}_3$)



4.30(2H, C_3 の $-\text{CH}_2\text{S}-$)

5.06(2H, C_6 のHと $=\text{S}=\text{C}\text{H}-$)

6.90(1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)

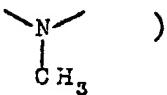
7.30(10H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)

(b) (a) で得られた生成物 0.37 g を塩化メチレン 10 ml に溶かし、アニソール 0.5 ml を加えて -20 °C に冷却する。トリフルオロ酢酸 2 ml を -20 ~ -10 °C で滴下し、-10 ~ -5 °C で 30 分間かきませる。溶媒を減圧留去し、残留物にエーテル 20 ml を加え 30 分間かきませる。次いで減圧沪過し、得られた沈殿物をエーテルで充分洗浄し、減圧乾燥して $\gamma\beta$ -[4-(ジシアノメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド- $\gamma\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 0.21 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 3.44 (3H,OCH₃)

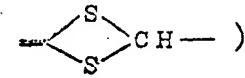
3.64 (2H, C₂O-CH₂-)

3.94 (3H, 

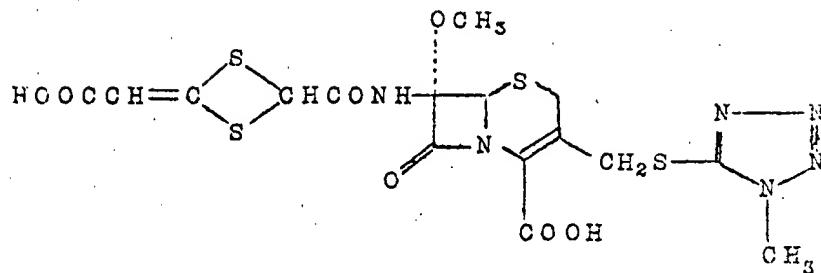
4.30 (2H, C₃の-CH₂S-)

5.18 (1H, C₆のH)

5.62 (1H, -CH-



実施例 7



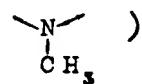
(a) 4-(tert-ブトキシカルボニルメチレン)-1,3-ジチエタン-2-カルボン酸 0.714g を塩化メチレン 20 ml に溶かし、ピリジン 0.454g を加えて 5 °C 以下に冷却し、五塩化リン 0.630 g を加えて 10 °C 以下で 1 時間反応させる。反応液を約 -50 °C に冷却し、7β-アミノ-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 1.5 g を塩化メチレン

1.5 ml IC 溶かした溶液を滴下する。次いでピリジン 3 ml を加えて -30 ~ -35 °C で 1 時間反応させる。反応終了後 6 規定塩酸 2.0 ml を 0 °C 以下で加える。塩化メチレン層を分取し、水層を更に塩化メチレン 2.0 ml で抽出する。塩化メチレン層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液 2.0 ml で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去すると褐色カラメル 1.89 g を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー に付し、溶離液として酢酸エチル - n - ヘキサン混液（容量比 2 : 1）を用いてクター [(4 - tert - プトキシカルボニルメチレン) - 1,3 - ジチエタン - 2 - イル] カルボキサミド - α - メトキシ - 3 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イルチオメチル) - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸ベニズヒドリルエステル 0.308 g を得る。

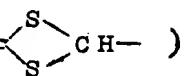
核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

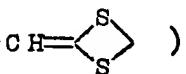
δ (ppm) : 1.40(9H, tert-ブチル)

3.44(3H, ----OCH₃)

3.88(3H, )

5.23(1H, C₆のH)

5.33(1H, )

5.84(1H, -CH= )

6.88(1H, -CH(C₆H₅)₂)

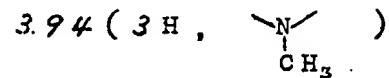
9.66(1H, -CONH-)

(b)(a)で得られた生成物0.3gをアニソール1.7mlに溶かし、-5℃以下に冷却してトリフルオロ酢酸5.1mlを0℃以下で滴下する。滴下終了後30分間0~5℃で反応させ、次いで5~10℃で30分間反応させる。反応終了後アニソール及びトリフルオロ酢酸を減圧留去し、残留物にエーテルを加え粉末化させ、エーテルで充分洗浄して乾燥すると淡黄色粉末状の7,8-[4-(カルボキシメチレン)-1,3-ジエタン-2-イル]カルボ

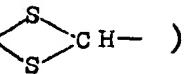
キサミド-7 α-メトキシ-3-(1-
メチルテトラゾール-5-イル)チオメチ
ル-△³-セフエム-4-カルボン酸
0.1584 g を得る。

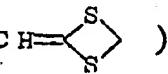
核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 3.43 (3H, ----OCH₃)



5.17 (1H, C₆H))

5.33 (1H, =)

5.84 (1H, -C(=S)=)

9.63 (1H, -CONH-)

原料の製造法

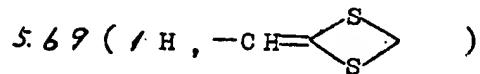
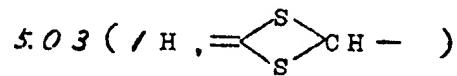
予め蒸留して酸素を抜いたジメトキシエ
タン 8.0 ml とテトラヒドロフラン 20 ml と
を窒素気流中 -70 °C 以下に冷却して、 N
-イソブロピルシクロヘキシルアミン 2 ml
と 1.5% n-ブチルリチウム (n-ヘキサ
ン溶液) 6.86 ml を加え、 次いで *tert*-
ブチルアセテート 1.16 g を滴下する。

30分間-70℃以下で反応させ、二硫化炭素0.664ml-72℃以下で約30分要して加える。反応液は淡黄色となり-70℃以下で20分間反応させた後、15%n-ブチルリチウム(n-ヘキサン溶液)を-72℃以下で15分要して滴下する。滴下終了後-70℃以下で20分間反応させて、ジメトキシエタン1.5ml中で50%水素化ナトリウム0.48gとショード酢酸3.12gから合成したショード酢酸ナトリウム結晶析出液を加える。室温に戻し一夜反応させる。溶媒を留去して得た黒褐色油状物中に冷エーテル50ml及び1規定塩酸20mlを加えて抽出する。水層を更に冷エーテル30mlを加えて抽出し、エーテル層を合わせて塩化ナトリウム飽和水溶液30mlで2回洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを留去して褐色油状物3gを得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてクロ

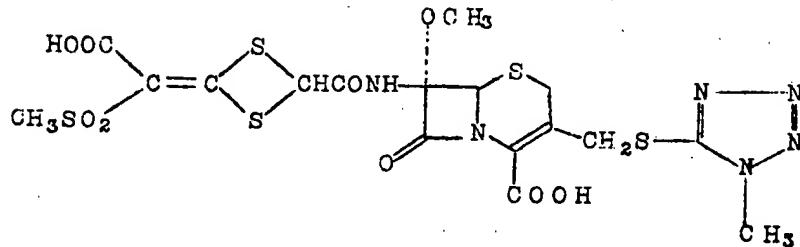
ロホルムーメタノール-ギ酸混液(容量比
95% : 5% : 2)を用いて4-(tert-ブト
キシカルボニルメチレン)-1,3-ジチエ
タン-2-カルボン酸0.564gを得る。

核磁気共鳴スペクトル(D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 1.45(9H, tert-ブチル)



実施例8



(a) 7 β -アミノ-7 α -メトキシー-3-
(1-メチルテトラゾール-5-イル)
チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボ
ン酸ベンズヒドリルエステル0.32gを
塩化メチレン8mlに溶かし、-30°Cに冷
却してピリシン0.48gを加える。次い

で β -[(tert-ブトキシカルボニル)
(メチルスルホニル)メチレン]-1,3
-ジチエタン-2-カルボン酸 0.37g
を塩化メチレン 8 ml に溶かし、五塩化リ
ン 0.25g、ピリジン 0.18g より調製
した溶液を -40 ~ -30 °C で滴下する。
-30 ~ -20 °C で 1 時間かきませた後、
クロロホルム 50 ml を加え、1% 塩酸、
水、次いで塩化ナトリウム 饋和水
溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィーに
付し、溶離液としてクロロホルム-イソ
プロパノール混液(容量比 40:1)を
用いて β -[β -[(tert-ブトキシカル
ボニル)(メチルスルホニル)メチレン]-1,3
-ジチエタン-2-イル]カ
ルボキサミド- α -メトキシ-3-
(1-メチルテトラゾール-5-イル)
チオメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボ

ン酸ベンズヒドリルエステル 0.25g を
得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3)

δ (ppm) : 1.54(9H, tert-ブチル)

3.18(3H, CH_3SO_2)

3.58(3H, ---OCH_3)

3.84(3H, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$)

4.16(2H, $\text{C}_3\text{の}-\text{CH}_2-$)

5.07(1H, $\text{C}_6\text{のH}$)

5.31(1H, $=\text{S}-\text{CH}-$)

6.91(1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)

7.30(10H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)

(b) (a) で得られた生成物 0.2g をアエゾー
ル 2.5 ml に加え、-20°C に冷却し、
トリフルオロ酢酸 1.0 ml を -20 ~
-10°C で滴下し、同温度で 20 分間
かきませた後、10°C で 40 分間かき
ませる。溶媒を減圧留去し、残留物に
エーテル 3.0 ml を加えて 20 分間かき

まぜる。次いで減圧沪過し、得られた沈殿物をエーテルで充分洗浄し、減圧乾燥して $\gamma\beta$ -1,4-[カルボキシ](メチルスルホニル)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イルカルボキサミド- $\gamma\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸0.08gを得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 3.20 (3 H, CH_3SO_2 >=)

3.45 (3 H, ----OCH₃)

3.6.2 (CH_2 , $\text{C}_2\text{O}-\text{CH}_2-$)

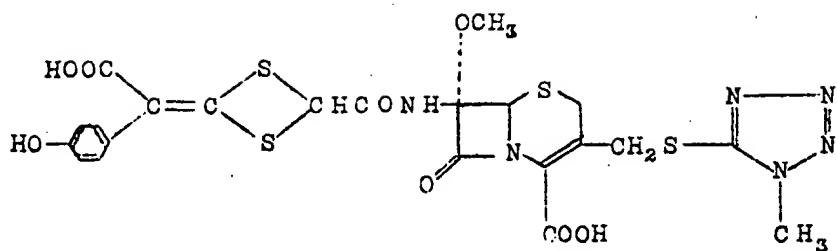
3.94 (3 H, )

4.30 (2H, C₃の-CH₂-)

5. / 3 (/ H)

$$5.17(\text{IH}) \quad \left\{ \text{C}_6 \text{O} \text{H} \right. \text{---} \left. \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \end{array} \right.$$

実施例 9



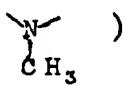
(a) 4 - (α - tert - プトキシカルボニル - 4 - tert - プトキシベンジリデン) - 1 , 3 - ジチエタン - 2 - カルボン酸 0.6 g を
塩化メチレン 1.5 ml に溶かし、ピリジン
0.2 ml を加え、更に氷冷下五塩化リン
0.285 g を加えて 7 分間かきませる。
この溶液を、7 β - アミノ - 7 α - メト
キシ - 3 - (1 - メチルテトラゾール -
5 - イル) チオメチル - Δ^3 - セフエム -
4 - カルボン酸ベンズヒドリルエステル
0.5 g を塩化メチレン 1.5 ml に溶かし
- 30 ~ - 40 °C に冷却しピリジン
0.45 ml を加えて得た溶液に加え、その
温度で 20 分間かきませる。反応液にク
ロロホルム 60 ml を加え、水約 30 ml 、

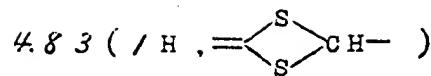
1～2% 塩酸 約 30 ml、次いで水 30 ml
で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー¹
に付し、溶離液としてベンゼン-酢酸エ
チル混液(容量比 11:2)を用いて
 $\gamma\beta - [4 - (\alpha - \text{tert} - \text{ブトキシカルボニル} - 4 - \text{tert} - \text{ブトキシベンジリデン}) - 1,3 - \text{ジエタン}-2-\text{イル}]$ カ
ルボキサミド- α -メトキシ-3-
(1-メチルテトラゾール-5-イル)
チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボ
ン酸ベンズヒドリルエステル 0.4 g を得
る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3)

δ (ppm) : 1.35 (9H)
 } tert-ブチル
 1.47 (9H)

3.60 (5H, $\cdots\cdots\text{OCH}_3$ と $\text{C}_2\text{O}-\text{CH}_2-$)

3.83 (3H, 

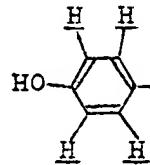


5.08 (1H, C₆のH)

6.92 (1H, -CH(C₆H₅)₂)

6.94 (2H)

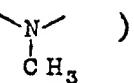
7.15 (2H)



(b)(a)で得られた生成物 0.4g をトリフルオロ酢酸 10 ml とアニソール 2 ml との混液に氷冷下溶かし、10℃で約30分間かきませる。溶媒を減圧留去し、残留物にエーテル 40 ml を加え、生じた沈殿を沪取し、次いでエーテルで洗浄してクダーラー (4-(α-カルボキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジエタン-2-イル)カルボキサミド-2 α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸約 0.2 g を得る。

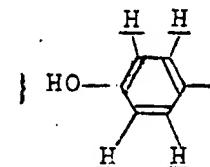
核磁気共鳴スペクトル (D₆-DMSO)

δ (ppm) : 3.42 (3H, ---OCH₃)

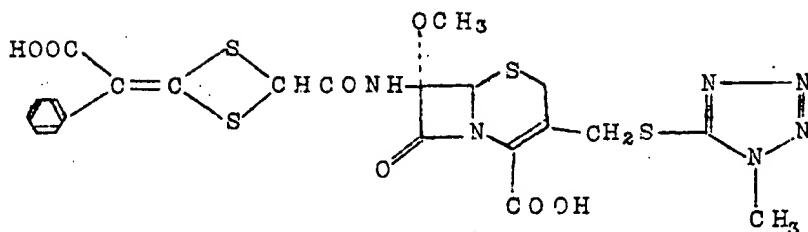
3.94 (3H, )

5.15 (2H, C₆のHと)

6.74 (2H)
7.03 (2H)



実施例 10



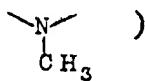
(a) 4-(α -tert-ブトキシカルボニル
ベンジリデン)-1,3-ジチエタン-2
-カルボン酸 0.5g を塩化メチレン 5ml
に溶かし、ピリジン 0.2ml を加え、更に
氷冷下五塩化リン 0.285g を加えて約
20分間かきませる。以下実施例 9-(a)
と同様に処理し、ただしシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィーに使用する溶離液

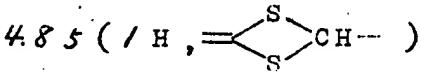
はベンゼン-酢酸エチル混液(容量比
9:2)を用いて $\gamma\beta$ -[4-(α -
tert-ブトキシカルボニルベンシリデ
ン)-1,3-ジチエタン-2-イル]カ
ルボキサミド- $\gamma\alpha$ -メトキシ-3-
(1-メチルテトラゾール-5-イル)
チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン
酸ベンズヒドリルエステル約0.4gを得
る。

核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3)

δ (ppm): 1.46(9H, tert-ブチル)

3.58(5H, -----OCH₃とC₂O-C₂H₂-)

3.80(3H, )

4.85(1H, )

5.08(1H, C₆O H)

6.93(1H, -CH(C₆H₅)₂)

約7.34(15H, C₆H₅-と(C₆H₅)₂CH-)

(b)(a)で得られた生成物0.4gを実施例9-
(b)と同様に処理して $\gamma\beta$ -[4-(α -

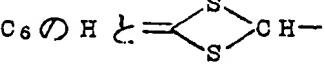
カルボキシベンジリデン) - 1, 3 - ジチ
エタン - 2 - イル] カルボキサミド - 7 α
- メトキシ - 3 - (1 - メテルテトラゾ
ール - 5 - イル) チオメチル - Δ^3 - セフエ
ム - 4 - カルボン酸約 0.2 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 - DMSO)

δ (ppm) : 3.41 (3H, $\cdots \text{OCH}_3$)

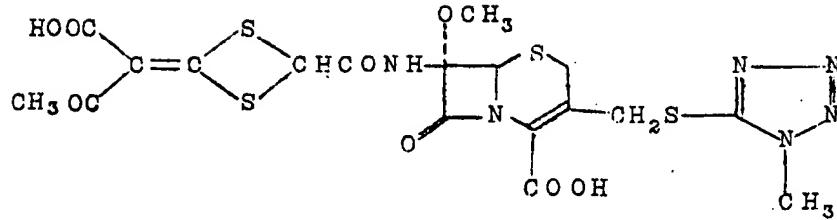
3.92 (3H, )

5.16 (1H)

5.19 (1H) } C_6 の H と 

7.28 (5H, $C_6 H_5 -$)

実施例 / /



(a) 4 - [(アセチル) (tert - プロピル) メチレン] - 1, 3 - ジチエタ
ン - 2 - カルボン酸 0.87 g を塩化メチ

レン / 5 ml に溶かし、ピリジン 0.474 g を加え、更に氷冷下五塩化リン 0.624 g を加えて 30 分間かきませる。この溶液を γ -アミノ- α -メトキシ- β -（1-メチルテトラゾール-5-イル）チオメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.6 g を塩化メチレン 20 ml に溶かし -30 °C に冷却しピリジン 1 ml を加えて得た溶液に加え、その温度で 1 時間かきませる。反応液に水 10 ml、1 標定塩酸 1 滴、クロロホルム 30 ml を加え、クロロホルム層を 1% 塩酸でピリジンがなくなるまで洗い、次いで水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてベンゼン-酢酸エチル混液（容積比 10 : 2）を用いて γ -[4-[（アセチル）(tert-ブロトキシカルボニル)メチレン]-1,3

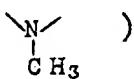
ジチエタン-2-イルカルボキサミド-7 α -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.55g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

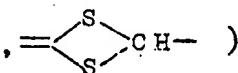
δ (ppm) : 1.53 (9H, tert-ブチル)

2.45 (3H, CH_3OC-)

3.56 (5H, $--OCH_3$ と C_2O-CH_2-)

3.82 (3H, )

4.37 (2H, C_3O-CH_2S-)

4.94 (1H, =)

5.09 (1H, $C_6O H$)

6.94 (1H, $-CH(C_6H_5)_2$)

7.20~7.50 (10H, $-CH(C_6H_5)_2$)

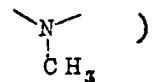
(b)(a) で得られた生成物 0.55g をトリフルオロ酢酸 1.2ml とアニソール 3ml の混液 $IC-5^{\circ}C$ で溶かし、 $15^{\circ}C$ で 20 分間かきませる。溶媒を減圧留去し、 残留物 IC

エーテル 20 ml を加え、生じた沈殿を沪取する。エーテルで洗浄して $\gamma\beta-(4-$
 $-[(\text{アセチル})(\text{カルボキシ})\text{メチレン}]-1,3-\text{ジチエタン}-2-\text{イル}]$ カ
 ルボキサミド- γ -メトキシ-3-
 $(1-\text{メチルテトラゾール}-5-\text{イル})$
 チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボ
 ン酸 0.33 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6-DMSO)

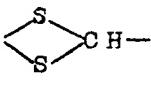
δ (ppm) ; 2.38 (3H, $\text{CH}_3 \text{OC}-$)

3.43 (3H, $\cdots\cdots\text{OCH}_3$)

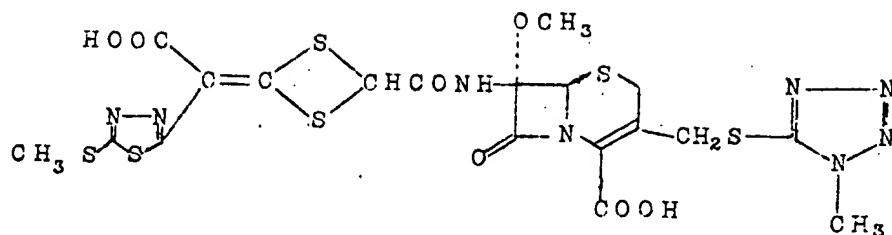
3.94 (3H, )

4.32 (2H, $\text{C}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{S}-$)

5.16 (1H)

5.30 (1H) } C_6O の H と = 

実施例 / 2



(a) $4 - [(\text{tert}-\text{ブトキシカルボニル})$
 $(5-\text{メチルチオ}-1,3,4-\text{チアジアゾ}$
 $-1-\text{ル}-2-\text{イル})\text{-メチレン}] - 1,3-\text{ジ}$
 $\text{チエタン}-2-\text{カルボン酸} 1.1 \text{g}$ を塩化
 $\text{メチレン} 20 \text{ ml}$ に溶かし、ピリジン
 0.462 g を加え、更に氷冷下五塩化リ
 $ン 0.606 \text{ g}$ を加えて 3 分間かきませ
 $る。$ この溶液を、 $\gamma\beta-\text{アミノ}-\gamma\alpha-$
 $\text{メトキシ}-3-(1-\text{メチルテトラゾー}$
 $-5-\text{イル})\text{-チオメチル}-\Delta^3-\text{セフエ}$
 $\mu-\text{4-カルボン酸ベンズヒドリルエス}$
 $\text{テル} 0.9 \text{ g}$ を塩化メチレン 30 ml に溶か
 $し -30^\circ\text{C}$ に冷却しピリジン 0.75 ml を
 $加えて得た溶液に加え、その温度で 1 時$
 $間かきませる。$ 反応液に水 10 ml 、クロ

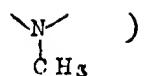
ロホルム 40 ml を加えた後、クロロホルム層を 1% 塩酸でピリジンがなくなるまで洗い、次いで水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてベンゼン-酢酸エチル混液（容量比 10 : 2）を用いて β -14-(tert-ブトキシカルボニル) (5-メチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) メチレン]-1,3-ジエタン-2-イルカルボキサミド- α -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル) チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.2 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

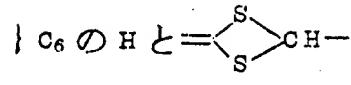
δ (ppm) : 1.58 (9H, tert-ブチル)

2.72 (3H, CH_3S-)

3.58 (3H, $---OCH_3$)

3.80 (3H, )

4.36 (2H, c_3 の $-CH_2S-$)

5.03 (1H)
5.09 (1H) } c_6 の H と 

6.90 (1H, $-CH(c_6H_5)_2$)

7.10~7.50 (10H, $-CH(c_6H_5)_2$)

(b)(a)で得られた生成物 0.2g をトリフルオロ酢酸 8ml とアニソール 2ml との混液に
-5°C で溶かし、17~18°C で 1 時間
かきませる。溶媒を減圧留去し、残留物
にエーテル 20ml を加え、生じた沈殿を
済取する。エーテルで洗浄して $\gamma\beta$ -
{4-[(カルボキシ) (5-メチルチ
オ-1,3,4-チアシアゾール-2-イル)
メチレン] -1,3-ジチエタン-2-イ
ル + カルボキサミド-7 α -メトキシ-
3-(1-メチルテトラゾール-5-イ
ル)チオメチル-△³-セフエム-4-カ
ルボン酸 0.05g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D_6 -DMSO)

δ (ppm) : 2.75(3H, CH_3S-)

3.45(3H, OCH_3)

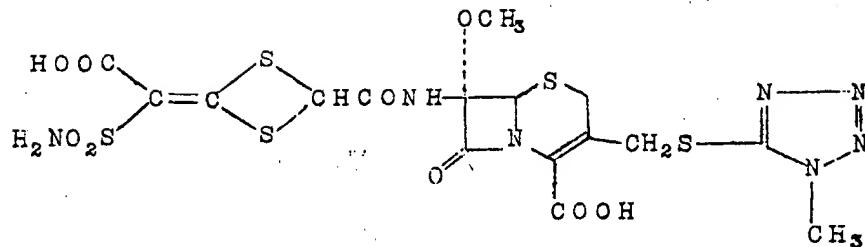
3.94(3H, $\begin{array}{c} N \\ | \\ CH_3 \end{array}$)

4.30(2H, C_6O の $-CH_2S-$)

5.19(1H)

5.35(1H) } C_6O のHと $\begin{array}{c} S \\ || \\ S \end{array}$ $CH-$

実施例 / 3



(a) 4-[(ベンズヒドリルオキシカルボニル) (スルファモイル) メチレン] -
 1,3-ジチエタン-2-カルボン酸 0.2g,
 7β -アミノ- 7α -メトキシ-3-
 (1-メチルテトラゾール-5-イル)
 チオメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボ
 ン酸ベンズヒドリルエステル 0.25g

及びジシクロヘキシルカルボジイミド
0.1gを無水テトラヒドロフラン1.2ml
に溶かし、室温で一夜かきませる。不溶
物を沪去し、沪液の溶媒を減圧留去する。
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーに付し、溶離液としてクロロホル
ム-イソプロパノール混液（容量比9:
1）を用いて β -{4-[（ベンズヒ
ドリルオキシカルボニル）（スルファモ
イル）メチレン]-1,3-ジエタン-
2-イル}カルボキサミド- α -メト
キシ-3-(1-メチルテトラゾール-
5-イル)チオメチル-△³-セフェム-
4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル
0.095gを得る。

(b)(a)で得られた生成物0.095gを塩化メ
チレン10mlに溶かし、アニソール0.5ml
を加え、-20℃に冷却する。トリフル
オロ酢酸2mlを-20~-15℃で滴下
し、同温度で30分間かきませた後、

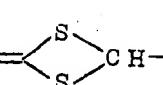
0~3°Cで1時間かきませる。溶媒を減圧
 留去し、残留物にエーテル/5mlを加え
 30分間かきませる。次いで減圧沪過し、
 得られた沈殿物を充分洗浄し、減圧乾燥
 してクタ-14-(カルボキシ)(ス
 ルフアモイル)メチレン]-1,3-ジチ
 エタン-2-イル]カルボキサミド-
 クα-メトキシ-3-(1-メチルテト
 ラゾール-5-イル)チオメチル-△³-
 セフエム-4-カルボン酸0.034gを得
 る。

核磁気共鳴スペクトル(D_6 -DMSO)

δ (ppm); 3.42(3H, ----OCH₃)

3.94(3H, )

4.30(2H, C₃の-CH₂-)

5.12(1H)
5.17(1H) } C₆のHと= 

7.66(1H, -NHCO-)

代理人 佐々木晃一